



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Sistemas de transporte de fármacos:

pasado, presente y futuro

Drug delivery systems:
past, present and future

Autor:

Marina Vilela Vázquez

Directores:

Nerea Iturrioz Rodríguez
Mónica López Fanarraga

Santander, junio 2019

INDICE

1. Resumen	4
2. Abstract	5
3. Introducción	6
4. Vías de administración	8
3.1. Vías enterales	8
4.1.1. Vía oral	9
4.1.2. Vía sublingual	10
4.1.3. Vía rectal	11
4.2. Vías parenterales	11
4.2.1. Vía intravenosa	12
4.2.2. Vía intramuscular	12
4.2.3. Vía subcutánea	13
4.3. Otras vías	14
4.3.1. Vía intradérmica	14
4.3.2. Vía inhalatoria	14
4.3.3. Vía intranasal	14
4.3.4. Vía epidural, intratecal e intraventricular	15
5. Evolución de los sistemas de transporte de fármacos	16
5.1. Sistemas de primera generación	16
5.2. Sistemas de segunda generación	18
5.3. Sistemas de tercera generación	19
6. Sistemas de transporte basados en la nanotecnología	21
6.1. Mecanismos de transporte de fármacos	22
6.1.1. Transporte pasivo	22
6.1.2. Transporte activo	23
6.2. Mecanismos de liberación controlada	24
6.2.1. pH	25
6.2.2. Temperatura	26
6.2.3. Especies reactivas de oxígeno	26
6.2.4. Enzimas	26
6.2.5. Ultrasonidos	27
6.2.6. Respuesta magnética	27
6.2.7. Luz	27

6.3. Tipos de nanomateriales	28
6.3.1. Liposomas.....	28
6.3.2. Dendrímeros.....	29
6.3.3. Nanogeles.....	31
6.3.4. Nanoemulsiones.....	32
6.3.5. Nanotubos de carbono.....	34
6.3.6. Nanopartículas de oro.....	34
6.3.7. Nanopartículas magnéticas	36
7. Conclusión	37
8. Bibliografía.....	38
9. Agradecimientos.....	41

1. RESUMEN

El principal objetivo de todo sistema de transporte de fármacos es asegurar una concentración determinada del mismo en un sitio diana y momento concretos. De esta forma, se pretende transportar un fármaco biocompatible con el organismo, asegurando una respuesta terapéutica que permita reducir al máximo su toxicidad. La historia reciente de los sistemas de transporte comienza en 1950 con la creación de un método de encapsulación conocido como microencapsulado y obteniendo una liberación mantenida, ampliándose así el conocimiento en la farmacocinética y monitorización de fármacos. A partir de 1980 se pretende mantener una concentración de fármaco constante a lo largo de toda la liberación (sistema de liberación orden cero), hipótesis que se desestimará una década después. Finalmente, a partir de 1990 surge una nueva disciplina conocida como nanotecnología que impulsa el uso de nanopartículas como transportadores de fármacos. Se crean posteriormente sistemas de liberación controlada que regulan la liberación del fármaco mediante estímulos, tanto externos como internos, adaptándose así a las necesidades fisiológicas del paciente de una manera más precisa. Los primeros nanomateriales utilizados fueron los liposomas, seguidos de dendrímeros, nanogeles, etc. Actualmente las principales líneas de investigación de estos nanosistemas van dirigidas a las terapias oncológicas, aunque se han desarrollado sistemas prometedores en otros ámbitos como la terapia génica o el tratamiento de enfermedades crónicas.

Palabras clave: sistemas de transporte de fármacos, nanotecnología, liberación controlada, transporte activo, direccionamiento.

2. ABSTRACT

The main goal of drug delivery systems is to ensure a certain drug concentration in a specific site at a given time. Thus, the final objective is to transport a therapy which is biocompatible with the organism to guarantee the correct therapeutic response and to keep its toxicity to a minimum level. The recent history of drug delivery systems began in the 1950s with the introduction of the first microencapsulated drug particles and a sustained drug release, broadening knowledge on pharmacokinetics and drug monitoring. From the 80', a sustained drug concentration during the whole release was the primary goal. It is in 1990 when an emerging science, nanotechnology, served to develop the use of nanoparticles as drug carriers. Subsequently, targeted drug delivery systems which respond to both, internal and external stimuli, and adapted more accurately to physiological needs. Liposomes, dendrimers and nanogels were, among others, the first used nanomaterials. Current lines of research within the nano-based delivery systems focus on oncological therapy. Nevertheless, promising progress has been made in other fields such as gene therapy and chronic disease.

Keywords: drug delivery systems, nanotechnology, controlled release, active transport, targeting.

3. INTRODUCCIÓN

El ser humano ha utilizado diferentes sistemas de transporte de fármacos a lo largo de la historia: desde el uso de hierbas medicinales hasta los últimos avances en los campos de la tecnología y la biología que han permitido una gran evolución en el tema que estamos tratando¹.

Todo fármaco posee propiedades específicas que condicionan su efecto biológico en el organismo. Tanto las interacciones que se producen entre el fármaco y los receptores específicos del mismo, como su capacidad para alcanzar el lugar de acción, determinarán su efecto biológico². Para obtener este efecto biológico se precisa que una concentración determinada de fármaco alcance su célula o tejido diana. Sin embargo, antes de que este proceso tenga lugar, la dosis inicial del fármaco se puede modificar por procesos de absorción, distribución y eliminación, que condicionarán la diferencia entre la dosis inicial y el nivel sérico que encontramos en el mismo. Su distribución espacial y temporal está por tanto determinada por los procesos detallados en la *Figura 1*. Un punto clave del transporte de fármacos, por tanto, es su tiempo de distribución ya que el transporte sigue un curso temporal. Así, la cantidad de fármaco presente en el organismo varía en función del tiempo que ha pasado tras la administración del medicamento y de los procesos mencionados previamente². El conjunto de estos procesos se conoce como farmacocinética y de ella dependerá la cantidad de fármaco que alcanzará el tejido diana. Los factores que determinan el efecto del fármaco una vez que este ha llegado al tejido diana son los llamados factores farmacodinámicos. La farmacodinámica, por tanto, se centra en el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos que produce el fármaco². Por lo tanto, mientras que la farmacocinética estudia cómo el organismo influye en el fármaco, la farmacodinámica estudia cómo el fármaco afecta al organismo².

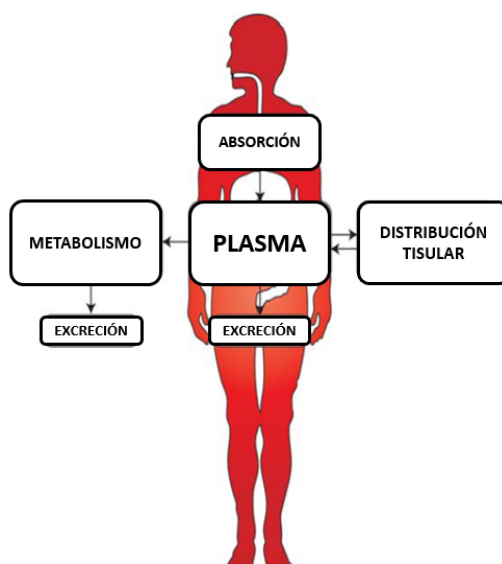


Figura 1: Esquema que representa cómo la distribución espacial y temporal de los fármacos viene determinada por la absorción, el metabolismo y la excreción del mismo. Adaptado de Bader et al, 2014².

Para conseguir una máxima eficiencia en la administración de fármacos, se debe alcanzar una concentración mantenida entre la concentración mínima tóxica (CMT) y la concentración mínima eficaz (CME). Como se observa en la *Figura 2*, la CMT es aquella por encima de la cual se observan efectos tóxicos, mientras que la CME es aquella por encima de la cual obtenemos un efecto terapéutico. Todo sistema de transporte de fármacos que no logree mantener estos límites supondrá una administración ineficaz y poco segura para el paciente pudiendo llegar a producir efectos secundarios³.

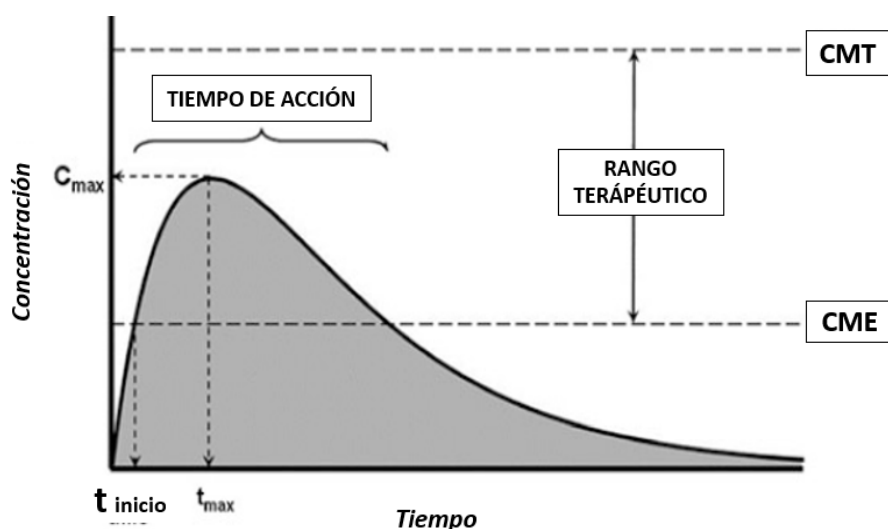


Figura 2: El rango terapéutico del fármaco debe permanecer entre la CMT y la CME. En la figura se ilustra el momento de inicio de acción del fármaco (t_{inicio}) una vez que ha alcanzado la CME, así como el punto de concentración máxima (C_{max}) y el tiempo en el que ocurre (T_{max}). Adaptado de Rezaie et al, 2018³.

De esta forma se concluye que el sistema de transporte “ideal” debe liberar una cantidad mínima pero suficiente para generar la respuesta terapéutica esperada y, al mismo tiempo, reducir al mínimo la posibilidad de aparición de reacciones adversas³. El principal objetivo de un sistema de transporte de fármacos óptimo es, por tanto, asegurar la biodisponibilidad del mismo en el sitio de acción y momento adecuados. Esto está condicionado por: la frecuencia de administración de la dosis, los índices de liberación del fármaco y la ruta de administración. Teniendo estas condiciones en cuenta, se puede concluir que, controlando factores como la farmacocinética, la farmacodinámica, la toxicidad, la inmunogenicidad y la biocompatibilidad de un fármaco, lograremos adquirir una mayor eficacia³.

4. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Como se ha explicado en el apartado anterior, la vía de administración de un fármaco supone un factor determinante en las propiedades farmacocinéticas del mismo, condicionando en última instancia su eficacia y efecto biológico. El desarrollo de nuevos sistemas de transporte tiene como principal objetivo mejorar las propiedades farmacocinéticas del fármaco de manera que disminuya al máximo los efectos adversos dependientes de la vía de administración y su distribución posterior en el organismo². Así, se diferencian las siguientes vías de administración:

3.1. VÍAS ENTERALES

Las vías de administración enteral (oral, sublingual y rectal) suponen las formas más utilizadas por su rápida absorción y fácil administración. Sin embargo, puede producirse una absorción incompleta del fármaco ya que parte de este es eliminado antes de alcanzar la circulación sistémica a través de los mecanismos descritos a continuación².

A través de esta vía de administración, el fármaco puede eliminarse por las heces antes de que se complete su absorción. Además, puede ser degradado por la acción del pH ácido del estómago o de las enzimas digestivas, y metabolizado por las bacterias de la luz intestinal⁴. El 90% del metabolismo intestinal se produce mediante la acción enzimática del citocromo P450, por lo que las interacciones de los fármacos con este condicionarán la posterior metabolización del fármaco. Además, su absorción puede ser reducida por la glucoproteína P de la membrana luminal del epitelio intestinal, que bombea el fármaco fuera de la célula epitelial y lo reenvía a la luz intestinal antes de que pase a la sangre⁴.

Una vez que los fármacos llegan a la vena porta, pueden ser destruidos en el hígado (primer paso hepático) o en los pulmones antes de alcanzar la circulación sistémica. Este proceso se resume en la *Figura 3*.

Mediante todos los procesos descritos previamente, se produce una inactivación del fármaco antes de alcanzar la circulación sistémica por la metabolización del mismo. Es importante tenerlos en cuenta ya que la imposibilidad de atenuarlos obliga a aumentar las dosis del fármaco para aumentar su biodisponibilidad².

A continuación, se describen las principales vías de administración enteral, detallando las ventajas y desventajas de cada una de ellas.

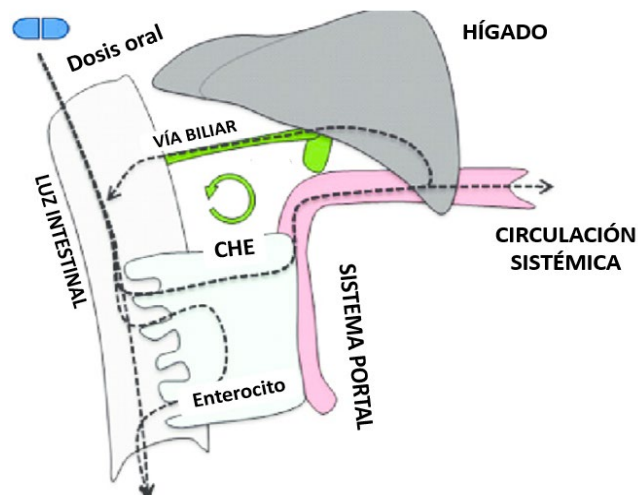


Figura 3: Efecto del primer paso hepático: se produce la absorción del fármaco por el enterocito que, a través de la circulación entero-hepática (CHE), alcanza el hígado donde se metaboliza y elimina por la vía biliar (excreción a través de las heces). Imagen adaptada de Montes et al, 2014⁵.

4.1.1. VÍA ORAL

La vía de absorción oral es la más frecuente, suponiendo un 90 % de las rutas de administración utilizadas. Es una vía de administración rápida, tanto a efecto local como sistémico². La absorción del fármaco por vía oral depende de manera muy importante de la preparación farmacéutica que condiciona los procesos de disgregación y disolución⁴. La absorción se produce en el estómago y en el duodeno principalmente por difusión pasiva, proceso ilustrado en la *Figura 4*.

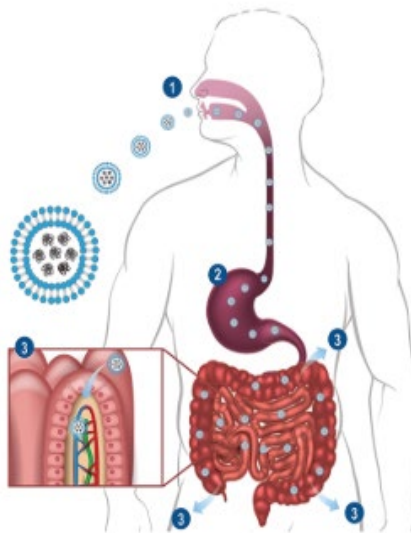


Figura 4: Proceso de absorción oral: Tras la administración oral del fármaco, este llega al estómago donde los ácidos débiles presentan una mejor absorción. Posteriormente llega al duodeno (mejor absorción de bases débiles) donde, a través de un mecanismo de difusión pasiva, atraviesa la membrana basal del enterocito para alcanzar finalmente la circulación sistémica. Adaptado de Ramarao et al, 2016⁶.

En el estómago se absorben, sobre todo, ácidos débiles pues, al tener un pH ácido (1 a 3), se encuentran en forma no ionizada. Las bases débiles, sin embargo, se absorben en el intestino delgado ya que presenta un pH de 5 a 7. Aunque teóricamente los ácidos débiles deberían absorberse mejor en el estómago y las bases débiles en el intestino delgado, la mayor parte de la absorción tiene lugar en este último debido a su mayor superficie de absorción. Por lo tanto, el vaciamiento gástrico y la duración del tránsito por el intestino delgado determinarán la cantidad de fármaco absorbido⁴. La vía oral es cómoda, barata y unipersonal, adecuada para el tratamiento crónico. Además de no ser invasivo, se trata de un método de fácil manejo para el paciente lo que supone una mayor adherencia terapéutica y un mayor cumplimiento por parte del paciente³. Requiere voluntariedad y capacidad de deglución y no debe utilizarse cuando el fármaco irrite la mucosa o el paciente esté inconsciente, se haya sometido a una intervención quirúrgica o presente vómitos⁴.

4.1.2. VÍA SUBLINGUAL

Mediante este mecanismo, el fármaco es depositado debajo de la lengua permitiendo una absorción a través de la mucosa sublingual, como se observa en la *Figura 5*. A través de la vena cava, el fármaco accede a la aurícula derecha para finalmente distribuirse por todo el organismo. Este método permite una acción rápida, tanto a nivel local como sistémico.

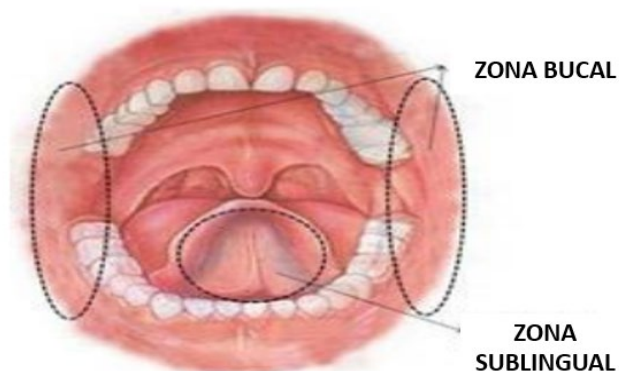


Figura 5: Administración de un fármaco a través de la mucosa sublingual. Imagen obtenida de Ramarao et al, 2016⁶.

La principal utilidad de esta vía de administración se da en situaciones de urgencia, donde la absorción del fármaco debe ser rápida y no influya la escasa vida media de este. Un ejemplo típico de este mecanismo es la nitroglicerina sublingual como tratamiento de una crisis anginosa³.

Como ventaja de esta vía cabe destacar la fácil administración del método, así como su escasa degradación a nivel intestinal y bajo efecto del primer paso hepático o eliminación presistémica. Es así cómo se logra una absorción rápida con escasa actividad enzimática³. Como desventaja, podría mencionarse la molestia que puede generar la disolución bucal del fármaco, así como la deglución involuntaria de la saliva que supone pérdida del mismo. Además, la vida media del fármaco y su área de absorción son también menores³.

4.1.3. VÍA RECTAL

Como se observa en la *Figura 6*, este sistema consiste en la administración, a través del recto, de un supositorio, de tal manera que la temperatura corporal lo licúa permitiendo su absorción³.

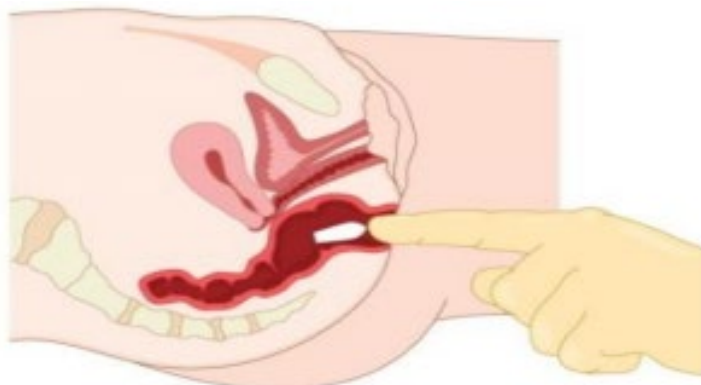


Figura 6: Administración rectal de un fármaco a través de un supositorio de manera que, al introducirlo en el recto, los fármacos hidrosolubles atravesarán la mucosa intestinal para alcanzar la circulación sistémica. Imagen obtenida de Ramarao et al, 2016⁶.

La vía rectal se utiliza para administrar fármacos que: producen irritación gastrointestinal, son destruidos por el pH ácido del estómago o las enzimas digestivas, tienen un olor o sabor desagradables, o para evitar parcialmente el primer paso hepático. También se utiliza como una alternativa a la vía oral en pacientes con vómitos, inconscientes o quirúrgicos⁴. Sin embargo, dada la incomodidad que supone su método de aplicación, no se considera una técnica muy usada³. La absorción rectal de algunos fármacos administrados como supositorios puede ser lenta e irregular, mejorando cuando se administra como solución rectal (p. ej., diazepam); mientras que la absorción rectal de otros fármacos es mejor que la oral (p. ej., metoclopramida o propranolol)⁴.

4.2. VÍAS PARENTERALES

La vía parenteral es un método de administración directa de fármacos a través de la cual, estos se introducen en el medio interno del organismo mediante la inyección del mismo. De esta manera, se evita su difusión a través de membranas epiteliales o endoteliales y le permite alcanzar la circulación sistémica de una manera directa⁶.

Dentro de la administración parenteral, podemos distinguir la vía intravenosa, intramuscular y subcutánea. En la *Figura 7* se ilustran las formas de administración parenteral descritas a continuación:

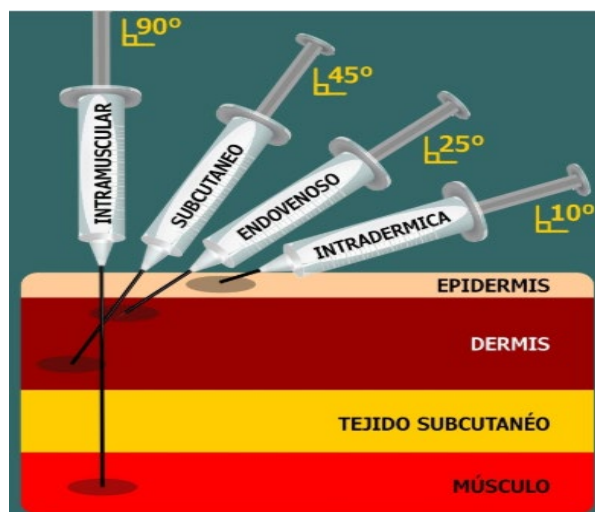


Figura 7: Vías de administración parenteral. Imagen obtenida de F. Rozman, *Vía parenteral, Medicina interna*, 18ª edición⁸.

4.2.1. VÍA INTRAVENOSA

Mediante este método de administración se atraviesa la barrera cutánea de tal manera que el producto alcanza el tejido vascularizado a través de la circulación sistémica. La administración intravenosa de fármacos se utiliza en situaciones agudas³.

Sus ventajas son la rapidez de la acción y la precisión de las concentraciones plasmáticas que se alcanzan al no depender de procesos de absorción ni de factores que puedan alterarlos. También permite reducir los efectos irritantes y administrar grandes volúmenes, así como determinar la concentración plasmática del fármaco de manera más precisa³. Sus inconvenientes son: la dependencia de personal especializado, la posibilidad de reacciones graves (sobre todo, cuando la administración es muy rápida y se alcanzan altas concentraciones) y el peligro de embolias e infecciones⁴.

4.2.2. VÍA INTRAMUSCULAR

La vía intramuscular consiste en la administración de fármacos que, introducidos por vía parenteral, se depositan en el músculo para que este, de forma fisiológica, lo absorba por medio de sus capilares sanguíneos⁸. Este método puede suponer la mejor alternativa a la vía oral ya que el alto aporte sanguíneo que posee el músculo logra una rápida absorción en 10-30 min³. También puede utilizarse para asegurar el cumplimiento terapéutico o como una alternativa a la vía oral y/o rectal en pacientes quirúrgicos o con vómitos⁴.

La absorción puede ser distinta en los músculos glúteos y en el deltoides: p. ej., la lidocaína se absorbe con mayor rapidez del deltoides y puede resultar lenta e incompleta cuando hay hipoperfusión (p. ej., en estados de shock) o estasis (p. ej., en el embarazo)⁴.

4.2.3. VÍA SUBCUTÁNEA

La vía de administración subcutánea hace referencia a la administración de fármaco directamente al tejido adiposo subcutáneo. Este método tiene una alta dependencia del flujo sanguíneo, que es menor que en la administración intramuscular³.

Como en la vía subcutánea el flujo sanguíneo es menor que en la vía intramuscular, la absorción es más lenta. Disminuye cuando hay hipotensión, vasoconstricción por frío o administración simultánea de vasoconstrictores; y aumenta cuando hay vasodilatación producida por el calor o se administran junto con hialuronidasa. Un ejemplo de esta situación es el edema agudo de pulmón, donde se produce una hipotensión a nivel sistémico que condiciona una absorción menor de la morfina subcutánea⁴.

Existen preparados de absorción lenta, como las bombas osmóticas, que pueden implantarse bajo la piel y proporcionar niveles mantenidos durante tiempos muy prolongados (p. ej., de anticonceptivos). También se pueden utilizar bombas de infusión (p. ej., de insulina o morfina), cuya velocidad se puede adaptar a las necesidades del paciente⁴.

En la *Tabla 1* se expone un resumen de las vías de administración enterales parenterales:

Tabla 1: Resumen de las vías de administración enterales y parenterales.

<u>VÍAS DE ADMINISTRACIÓN</u>	<u>VENTAJAS</u>	<u>DESVENTAJAS</u>
ORAL	Cómoda, barata, no invasiva.	Requiere voluntariedad y capacidad de deglución. Absorción disminuida por la degradación (primer paso hepático).
SUBLINGUAL	Muy rápida, fácil administración, escasa degradación (primer paso hepático).	Vida media corta, área de absorción pequeña. Molestias en la toma.
RECTAL	Absorción rápida, escasa degradación (primer paso hepático).	Incomodidad de la aplicación.
INTRAVENOSA	Rápida, precisión de concentraciones, escasa degradación (no realiza primer paso hepático).	Necesidad de personal cualificado, reacciones graves (embolias, infecciones).
INTRAMUSCULAR	Rápida, escasa degradación (no realiza primer paso hepático).	Dependiente de perfusión sanguínea (shock, éstasis).
SUBCUTÁNEA	Escasa degradación (no realiza primer paso hepático).	Alta dependencia de perfusión sanguínea (menos vascularizado que la intramuscular), absorción lenta.

4.3. OTRAS VÍAS

En estos sistemas se aplica el fármaco en el lugar de acción de tal manera que el efecto es local y se evita la absorción sistémica del mismo².

4.3.1. VÍA INTRADÉRMICA

La vía dérmica se utiliza en forma de cremas y pomadas para el tratamiento local de afecciones de la piel. Los fármacos liposolubles se difunden bien pero, si el fármaco es hidrosoluble y están afectadas las capas profundas de la piel, tendrá dificultad para alcanzar el tejido diana. También se emplea con frecuencia en forma de parches para la administración sistémica mantenida de fármacos, tanto de forma aguda (p. ej., escopolamina) como crónica (p. ej.: opiáceos, nitratos, estrógenos y nicotina)⁴.

La administración cutánea evita el primer paso hepático y las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas. Además, permite una rápida absorción del fármaco, reduce la variabilidad interindividual en la absorción, prolonga la duración de la acción y mejora el cumplimiento terapéutico. La absorción cutánea es menor cuando la piel es gruesa o está expuesta a la intemperie⁴.

4.3.2. VÍA INHALATORIA

La vía inhalatoria se utiliza principalmente para la administración de fármacos que deban actuar localmente en el tracto respiratorio como: B-adrenérgicos, cromoglicato sódico, corticoides o anticolinérgicos inhalatorios. El acceso al lugar de acción depende de: la técnica utilizada (inhaladores o nebulizadores), el volumen de las partículas (por encima de 20 µl se deposita en la orofaringe y vías respiratorias altas; por debajo de 1 µl, no se deposita), y de la existencia de obstrucción bronquial que dificulte el acceso del aerosol. Como desventaja, cabe destacar que algunos fármacos administrados por esta vía pueden provocar broncoconstricción (p. ej., el cromoglicato o la N-acetilcisteína) y el uso de nebulizadores conlleva riesgo de infecciones. La vía inhalatoria se utiliza también para administrar gases (p. ej., oxígeno) y anestésicos volátiles⁴.

4.3.3. VÍA INTRANASAL

La vía intranasal es útil para el tratamiento local de la rinitis alérgica y la congestión nasal, pero también se emplea para la administración sistémica de algunos fármacos como las hormonas peptídicas, el fentanilo o el propranolol. En cuanto a inconvenientes, cabe mencionar la dificultad para un control estricto de la dosis y para eliminar el fármaco una vez se ha administrado. Además, tanto este último como el excipiente pueden provocar irritación⁴.

4.3.4. VÍA EPIDURAL, INTRATECAL E INTRAVENTRICULAR

Las vías epidural, intratecal e intraventricular se utilizan para hacer llegar al sistema nervioso central (SNC) fármacos que atraviesan mal la barrera hematoencefálica (BHE) (p. ej., algunos antibióticos o antineoplásicos) y para conseguir concentraciones elevadas (p. ej., de anestésicos locales o analgésicos) en áreas localizadas como las raíces espinales. A través de esta vía, se consigue una administración directa al encéfalo y a la médula espinal. En la administración epidural se inyecta el fármaco en el espacio epidural que queda entre el ligamento amarillo y la duramadre, de donde se difunde a: el espacio subaracnoideo, la vaina de las raíces nerviosas y los vasos. En la intratecal se inyecta el fármaco en el espacio subaracnoideo, donde se encuentra el líquido cefalorraquídeo (LCR) y de donde se difunde al SNC o a los espacios y las vainas de las raíces nerviosas. Por vía intraventricular se consiguen mayores concentraciones cerebrales que por la vía intratecal. Aparte de la mayor dificultad técnica, estas vías tienen riesgo de neurotoxicidad e infecciones⁴.

5. EVOLUCIÓN DE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE DE FÁRMACOS

A lo largo de la historia, el ser humano ha ido desarrollando y perfeccionando sistemas de transporte de fármacos en función de sus necesidades. Se puede describir como la forma más primitiva de uso de un fármaco la masticación de hierbas medicinales, la inhalación de gases producto de la combustión de materiales medicinales o la elaboración de zumos a través de plantas consideradas curativas. La falta de uniformidad y especificidad de estos métodos impulsaron al desarrollo de nuevas formas de producción de fármacos y a la optimización de su transporte, de tal manera que se pudieran suplir estas desventajas³.

El primer sistema reconocido como transporte de fármacos lo llevaron a cabo dos químicos persas llamados Rhazes (865–925) y Avicenna (980–1037), quienes desarrollaron una cubierta de mucílago aplicando extractos de psyllium, plata y oro. Aunque su objetivo era enmascarar el sabor amargo del producto, consiguieron modificar el ritmo de liberación optimizando el efecto biológico del fármaco. Posteriormente, durante los siglos XIX y XX, se desarrolló otro método de encapsulación de fármacos conocido como “*Pearl coating*”. Este producto consistía en una cubierta de talco y mucílago que asemejaba la forma de las perlas³. En la historia reciente, los sistemas de transporte se clasifican siguiendo un criterio temporal de manera que se diferencian sistemas de primera, segunda y tercera generación.

5.1. SISTEMAS DE PRIMERA GENERACIÓN

Hasta 1950, la comunidad científica se limitó a elaborar fármacos en los que la liberación del metabolito activo, en la mayor parte de los casos, se producía con el contacto de la superficie del transportador con el agua. Todos los intentos de desarrollo de un sistema que controlara la liberación del fármaco de manera controlada fracasaron³. Por ello, entre los años 1940 y 1950, comenzaron a surgir las primeras formas de liberación mantenida. Por primera vez, la formulación de los fármacos se realiza a través de microcápsulas, de tal manera que se simplifica la administración de los mismos y se obtiene un efecto terapéutico controlado y mantenido en el tiempo². Este mecanismo consistía en la liberación del fármaco en función del grosor de las capas del mismo, de tal manera que se obtuvo una liberación periódica en el tiempo logrando que el de la acción del fármaco fuera mayor³.

Sin embargo, estos sistemas presentaban como desventaja problemas para la deglución del producto, así como la degradación del fármaco cuando entraba en contacto con el ácido del estómago. Para mejorar este inconveniente, se modifica la estructura permitiendo que la cubierta no se ionice hasta que el fármaco alcance el intestino donde el pH es más básico³.

En 1952, Smith Kline Beecham desarrolla la primera formulación oral comercial con una forma de liberación predeterminada, *Spansules*. Se trata de cápsulas que contienen cientos de microgránulos cubiertos con ceras hidrosolubles de diferentes

grosos, individuales para cada microgránulo. Este producto permitió mantener las propiedades cinéticas del sulfato de dextroanfetamina (dexedrina) durante 12 horas. La liberación del fármaco cada 12 horas concedió al paciente la toma de pastillas dos veces al día, lo que supuso una mayor comodidad³. Posteriormente se reformula la técnica numerosas veces adquiriendo mejoras en la liberación del fármaco. A día de hoy, esta técnica de microencapsulación de partículas del fármaco, conocida como “Wurster process”, continúa utilizándose².

En la década de 1970 se produjo un gran desarrollo de la biotecnología y la biología molecular, lo que permitió un gran avance en el campo de la medicina y la farmacología. Se avanzó en el conocimiento de la etiología de numerosas enfermedades y se amplió el conocimiento de rutas de proteínas clave en el mecanismo de numerosos fármacos². Asimismo, en esta década se establece el conocimiento del funcionamiento básico de los sistemas de transporte de fármacos, así como, de los mecanismos de disolución, difusión, ósmosis e intercambio de iones⁹. Los mecanismos más utilizados fueron los dos primeros, existiendo a día de hoy formulaciones como el ácido acetil salicílico o la quinidina (antiarrítmico) cuyo funcionamiento aún está basado en estos sistemas. Como principal ventaja, esto facilitó el desarrollo de formas de liberación que permitían una única toma al día del fármaco e incluso una única toma semanal¹⁰.

Durante la primera generación de sistemas de transporte, por tanto, se consiguió conocer los mecanismos básicos de liberación mantenida; también se desarrollaron los sistemas de administración oral con los que se logra una única toma diaria o cada 12 horas, y los sistemas de administración transdérmica en los que esta puede ser diaria o semanal⁹.

En la *Figura 8* se esquematizan los sistemas de transporte de primera generación.

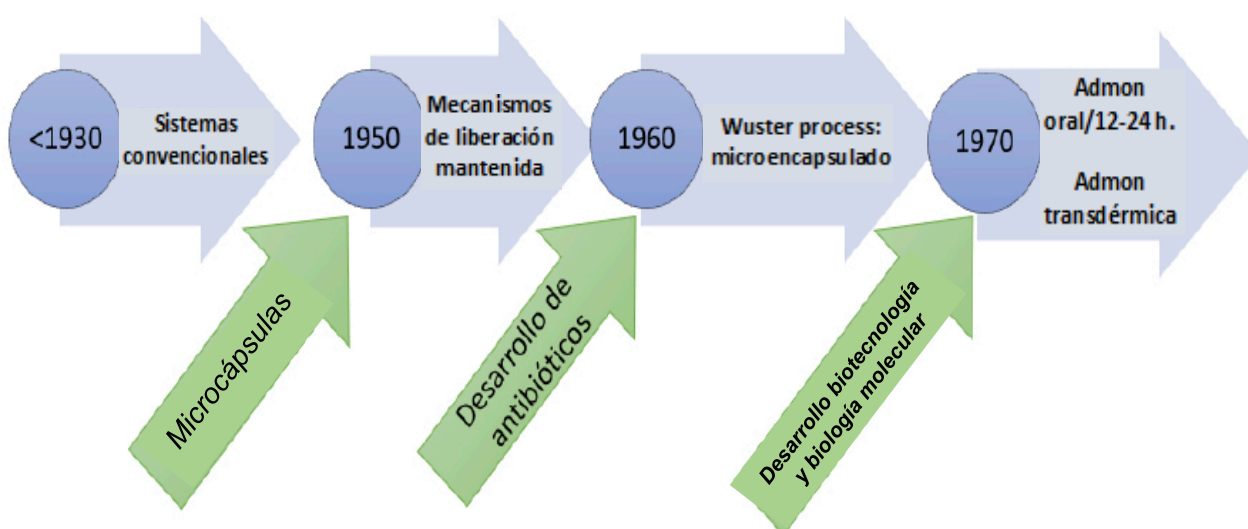


Figura 8: Esquema de los sistemas de transporte desarrollados durante la 1ª generación hasta 1970.

5.2. SISTEMAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

A partir de 1980 comienza el periodo conocido como la segunda generación de sistemas de transporte de fármacos. Durante la primera mitad de este periodo, todas las investigaciones fueron dirigidas hacia el desarrollo de un sistema de liberación de orden cero. Este mecanismo consiste en mantener una concentración del fármaco constante en sangre a lo largo de toda la liberación. La creencia en esta época era que, para obtener efectos terapéuticos constantes en el tiempo, se debía mantener una concentración fija del fármaco en la circulación sistémica⁹.

Una década después se concluyó que una cinética de orden 0 no necesariamente mantiene la concentración del fármaco estable en circulación sistémica. Un claro ejemplo de esta situación es la administración oral de un fármaco. En este caso, la absorción del mismo condiciona que su concentración no sea igual en el intestino delgado que en el intestino grueso. Por este motivo, se alcanza un pico de máxima concentración de fármaco a partir del cual esta disminuye progresivamente³. Además, se constató que la eficacia de un fármaco no dependía del mantenimiento de una concentración constante sino de obtener una concentración establecida entre unos niveles comprendidos entre la concentración mínima eficaz y la concentración mínima tóxica. Asimismo, se determinó que para determinados fármacos como la nitroglicerina, insulina y hormonas de la glándula pituitaria el mantenimiento de una concentración constante de fármaco era incluso perjudicial³. Aunque llevó una década alcanzar esta conclusión, se obtuvo un mayor conocimiento de los sistemas de transporte, así como una mayor flexibilidad en el diseño de nuevos preparados⁹.

Durante la segunda mitad de este periodo se desarrollan dos sistemas claves en la historia del transporte de fármacos: los polímeros inteligentes y los hidrogeles. Con estos sistemas se obtuvo una liberación del fármaco dependiente de estímulos ambientales como pH, temperatura o glucemia. También se crean sistemas de liberación de péptidos y proteínas a lo largo de un mes a través de: micropartículas biodegradables, implantes sólidos e implantes de gel *in situ*⁹.

En 1989 se desarrolla el primer sistema que permitió una liberación del fármaco mantenida en un periodo de 1 a 3 meses. Este sistema se denominó *Zoladex Depot* y se utilizaba para la liberación de acetato de goserelina (agonista GnRH) como terapia hormonal. Tras este avance, tan solo se desarrollaron otros diez productos de liberación similar sin presentar cambios mayores ni mejoras en la mecánica de liberación⁹.

En la *Figura 9* se esquematizan los sistemas de transporte de segunda generación.

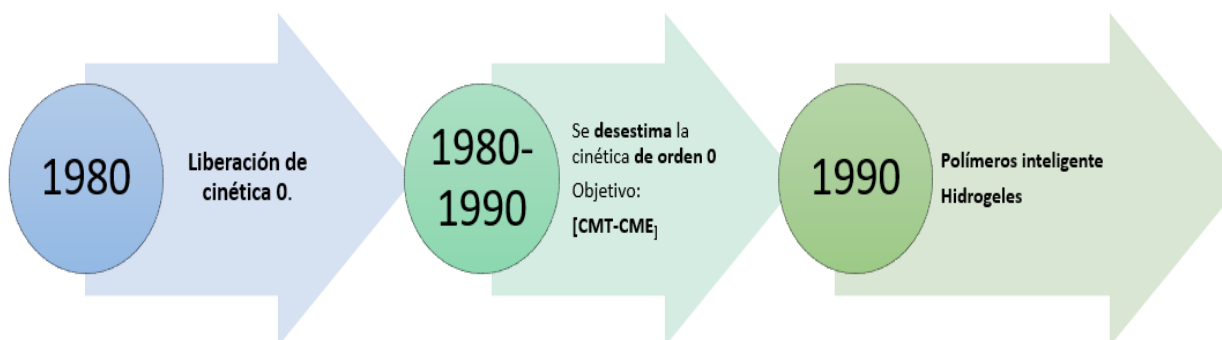


Figura 9: Esquema de los sistemas de transporte de 2ª generación desarrollados desde 1980 hasta 1990.

5.3. SISTEMAS DE TERCERA GENERACIÓN

En la última década de la segunda generación comienza a desarrollarse una nueva ciencia conocida como nanotecnología, alcanzando su punto de máximo desarrollo en los sistemas de transporte de fármacos en la tercera generación. En esta época se pretende modificar la estructura de estas nanopartículas para obtener una liberación de fármaco directa a la circulación sistémica³.

Este periodo comienza a partir del año 2000 como consecuencia del desarrollo de la nanotecnología y trata de suplir los principales inconvenientes de los sistemas de segunda generación. Estos presentaban dificultades a la hora de atravesar las barreras biológicas del organismo debido a su gran tamaño molecular y las propiedades fisicoquímicas de los transportadores. Se trataba de fármacos poco hidrosolubles formados por péptidos y proteínas de gran peso molecular, lo que suponía un mal control de la cinética de liberación del fármaco³.

Con el descubrimiento de los nanomateriales, definidos como materiales de un tamaño comprendido entre 1 y 100 nm, se pudieron atravesar membranas celulares con mayor facilidad y a su vez obtener una liberación de fármaco más precisa, controlada y eficaz¹¹.

Es así cómo se establecen como principal objetivo de esta tercera generación la creación de un sistema de transporte determinado por las características fisicoquímicas de su superficie y su tamaño de manera que le permita la encapsulación e introducción en estructuras que previamente no podía. De este modo, se obtiene una unión sitio-específica del fármaco con su tejido diana que permitirá la administración de una dosis y frecuencia óptimas¹¹.

Rober Gurny publica en 1986 la primera investigación utilizando sistemas de transporte basados en nanopartículas para el desarrollo de nuevas terapias oculares¹⁰. Las principales vías de investigación en esta etapa están orientadas principalmente hacia el campo de la oncología y la terapia genética. La mayor parte de ellas demostró eficacia en el control de la disminución del tamaño tumoral en modelos animales pero ninguna formulación logró tener éxito en la aplicación clínica¹⁰.

Se concluye, por tanto, que los principales objetivos que se pretenden alcanzar durante la tercera generación son los siguientes¹¹:

- Sistemas dirigibles y específicos para el tratamiento del cáncer.
- Sistemas de liberación a largo plazo para el tratamiento de enfermedades crónicas.
- Desarrollo de métodos in vitro que predigan resultados in vivo.

Además de los proyectos mencionados previamente, también se investiga sobre un prometedor sistemas de liberación de insulina a demanda. Su objetivo es determinar niveles elevados de glucosa en sangre de tal manera que su detección permita la liberación de cantidades precisas de insulina que mantengan la glucemia dentro de los límites de la normalidad. La principal adversidad a la que se enfrenta este sistema es la necesidad de permanecer dentro del organismo por periodos de tiempo prolongados, lo que condiciona los materiales de acuerdo con su biocompatibilidad y biodegradabilidad¹¹.

A continuación, se esquematizan los principales sistemas de la tercera generación en la *Figura 10*:

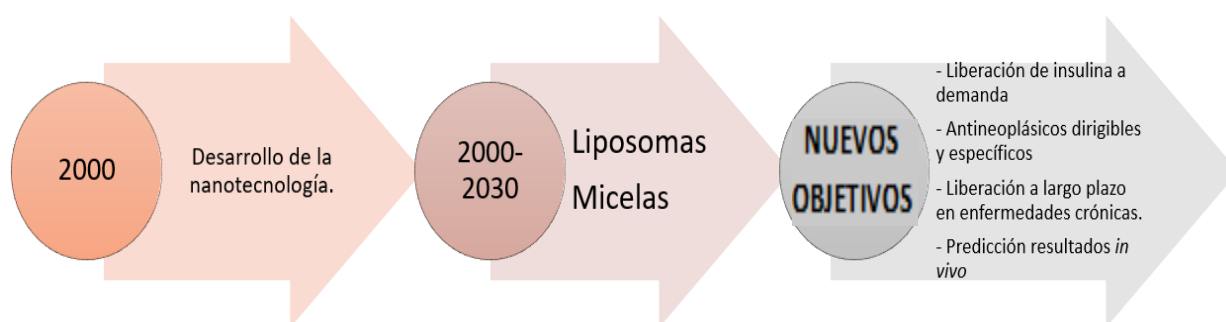


Figura 10: Sistemas de transporte desarrollados durante 3ª generación y nuevos objetivos.

6. SISTEMAS DE TRANSPORTE BASADOS EN LA NANOTECNOLOGÍA

Las vías de administración convencionales descritas anteriormente no permiten mantener la concentración del fármaco a un nivel fijo y constante durante un periodo de tiempo determinado. Una posible solución a este problema es la administración de múltiples dosis de fármaco en intervalos regulares, es decir, emplear el uso de dosis repetidas. No obstante, como desventaja cabe destacar que la concentración del fármaco varía de manera irregular y el paciente a menudo se olvida de tomar la dosis adecuada en el tiempo indicado. Por esto surge la necesidad de desarrollar nuevos sistemas de transporte³.

A pesar de los progresos que se han llevado a cabo en el tratamiento y diagnóstico de diversas enfermedades, en patologías como el cáncer, la baja sensibilidad y especificidad de los fármacos, asociadas a una alta toxicidad y aparición de reacciones adversas graves, aún suponen un problema para su tratamiento. El rango terapéutico es muy estrecho y en muchos casos la concentración mínima tóxica tiene valores similares a la concentración mínima eficaz. A través de un sistema de transporte apropiado se puede reducir la toxicidad modificando la distribución temporal y espacial del fármaco¹².

Debido a los impedimentos mencionados previamente, se crea la necesidad de impulsar nuevas tecnologías para el desarrollo de sistemas que permitan un transporte y liberación de fármacos más eficiente. La nanotecnología es una nueva disciplina de la ciencia e ingeniería que ha permitido desarrollar enfoques muy innovadores en diversas áreas de la medicina. Sus aplicaciones en el screening, diagnóstico y tratamiento de diferentes patologías se conocen como “nanomedicina”. La nanomedicina ha supuesto un perfeccionamiento de la medicina molecular capaz de integrar las innovaciones de la genómica para el desarrollo de una medicina personalizada¹³. Este avance supone el uso de materiales de dimensiones nanométricas en torno a 1-100nm que además deberán ser biocompatibles con el organismo¹¹. Actualmente el objetivo de la nanotecnología en este campo es asegurar la liberación del fármaco en un destino concreto evitando la extravasación del mismo a la circulación sanguínea. Esta liberación se lleva a cabo a través de estímulos exógenos o endógenos que desencadenan su liberación. El desarrollo de cualquier

Tabla 2: Principales ventajas y desventajas de los sistemas de transporte de fármacos basados en la nanotecnología en comparación con las vías de administración clásicas (enteral y parenteral).

<u>VENTAJAS</u>	<u>DESVENTAJAS</u>
Mayor biodisponibilidad	Producción de productos de degradación perjudiciales
Mayor duración del efecto	Posible toxicidad de los materiales
Menor frecuencia de dosis, mayor comodidad	
Menor degradación del fármaco	
Menor fluctuación de la concentración plasmática: mantenimiento en rango terapéutico	

sistema de transporte debe ser reproducible y predecible de manera que se pueda conocer el efecto del fármaco en cada liberación³.

6.1. MECANISMOS DE TRANSPORTE DE FÁRMACOS

Tras la administración de un fármaco, este tiende a distribuirse en el organismo de manera uniforme, requiriendo una dosis mayor si pretende alcanzar una determinada concentración en un sitio concreto. Como consecuencia, su uso se asocia a la aparición de reacciones adversas y toxicidad no específica. Por este motivo, el tratamiento de diversas enfermedades resulta insuficiente dada la inaccesibilidad del sitio diana¹⁴. La liberación controlada de un fármaco se define como la liberación selectiva del mismo en sitios con características fisiológicas concretas, incluyendo órganos, tejidos o células donde se precise la acción de un fármaco¹⁵.

La forma de transporte que existe hoy en día para permitir que el fármaco alcance su tejido diana puede clasificarse de la siguiente manera:

6.1.1. TRANSPORTE PASIVO

La principal utilidad que posee este tipo de transporte es el uso de las nanopartículas para liberar una mayor cantidad de fármaco en tejido tumoral gracias a la neovascularización que desarrolla el tumor. El endotelio de los vasos sanguíneos que irrigan el tumor posee grandes espacios (fenestras), de 10 a 800 nm de tamaño, que permiten una mayor permeabilidad al tratarse de tejido vascular desestructurado. Además, el tejido tumoral posee una pobre irrigación linfática que permite la permanencia de fármaco por más tiempo. Así, los sistemas de tamaño nanométrico llegan al tejido tumoral por difusión pasiva, se internan a través de las fenestras y permanecen allí por tiempo prolongado debido al escaso drenaje linfático. De esta forma, se pueden alcanzar concentraciones del fármaco hasta 10 veces más altas en el tejido tumoral en comparación con el tejido sano¹⁶

Este mecanismo se conoce como el efecto de permeabilidad y retención aumentada (EPRE) y se esquematiza en la *Figura 11*. Fue este modelo el que se ideó en un primer momento para luego ampliar las vías de transporte en función de estímulos como el pH, temperatura, etc.¹⁴

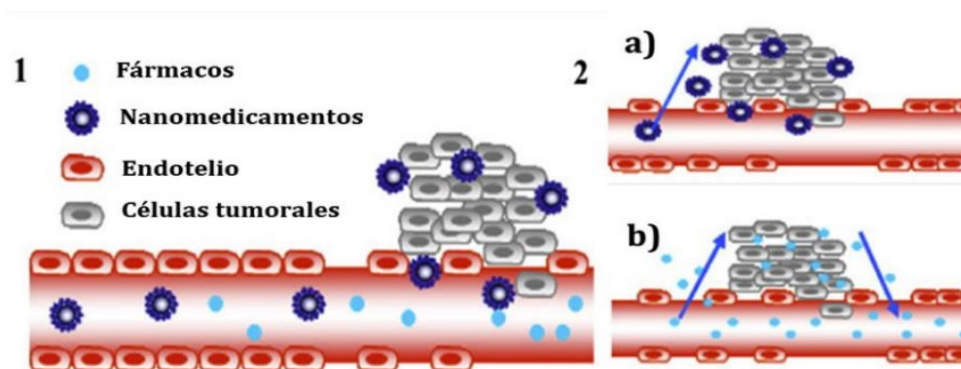


Figura 11: Sistema de liberación pasiva basado en el efecto de permeabilidad y retención aumentada (EPRE). Figura obtenida de Maeda et al, 2010¹⁶.

6.1.2. TRANSPORTE ACTIVO

La primera persona en proponer un sistema de transporte activo fue el premio Nobel Paul Ehrlich en el siglo XIX a través de la idea de “la bala mágica”, que consistía en un sistema donde el transportador se podría unir de manera selectiva a estirpes celulares específicas. Este modelo se describe en la *Figura 12*, donde se observa que el mecanismo está compuesto por el fármaco y el transportador.

El fármaco solo puede activar sus propiedades farmacológicas cuando alcanza el sitio diana. Aunque hayan pasado más de 100 años desde que se propuso este concepto, la idea del mecanismo permanece presente en las principales estrategias actuales¹⁵.

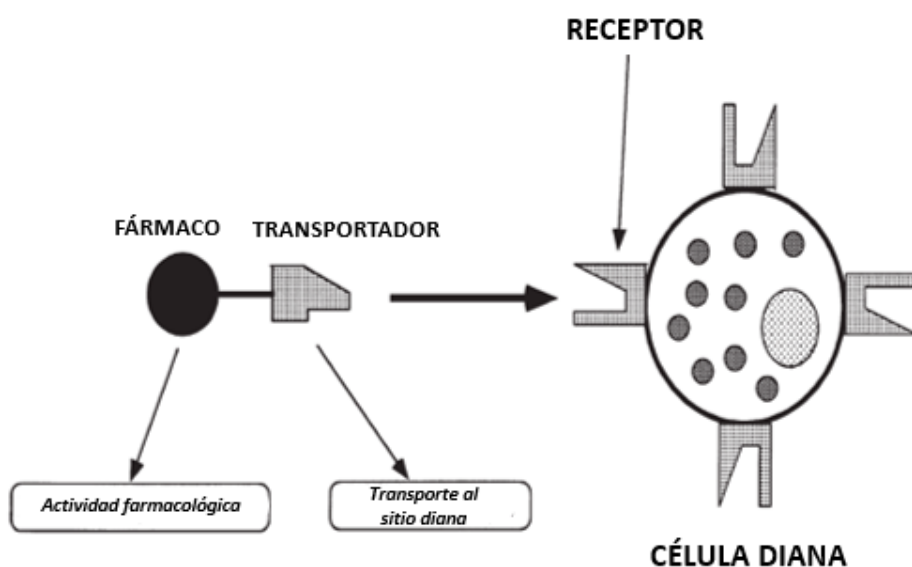


Figura 12: Esquemización del sistema basado en la “bala mágica”, donde se muestra cómo la actividad farmacológica depende de la unión del fármaco a un transportador para que así alcance la célula diana. Figura modificada de M. Yokoyama et al, 2005¹⁵.

Las nanopartículas pueden ser modificadas añadiéndoles ligandos que posteriormente se unan a la superficie del receptor de la célula diana¹⁴. Mediante este sistema, se incorpora al fármaco una fracción activa que puede ser un anticuerpo o péptido que posteriormente se unirá al receptor del sitio diana y permitirá el reconocimiento específico del fármaco¹¹. Existe evidencia científica la cual demuestra que el transporte activo de fármacos mejora de manera notable el acumulo y la introducción de fármaco al interior celular¹⁴. Este sistema se esquematiza en la *Figura 13*.

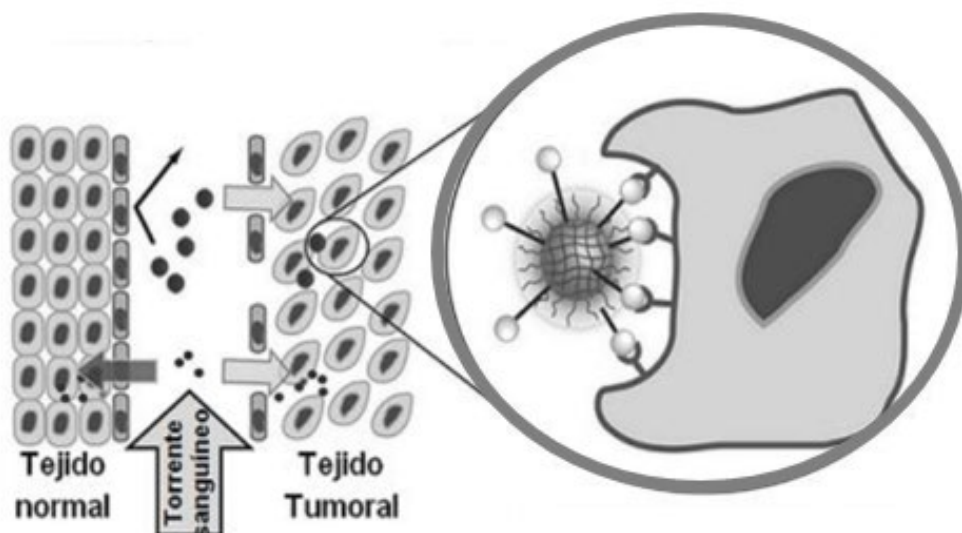


Figura 13: Sistema de liberación activa en el que se detalla cómo, al añadir un ligando a la nanopartícula, la unión a la célula diana es más específica. *Figura modificada de M. Yokoyama et al, 2005¹⁵.*

6.2. MECANISMOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

A través de un sistema de liberación controlada se pretende conseguir la liberación de una cantidad específica fármaco durante un periodo de tiempo amplio y dirigido a un área del cuerpo patológica concreta, como por ejemplo tejido cancerígeno. En este tipo de sistemas de transporte, la liberación del fármaco se regula mediante un estímulo que puede ser de naturaleza física, química, un proceso bioquímico o incluso energía externa. Es decir, la farmacocinética de liberación del fármaco puede modificarse controlando los estímulos descritos anteriormente o proporcionando cierta cantidad de energía externa. De esta manera se conseguiría que la liberación del fármaco varíe en función de las necesidades fisiológicas del paciente³.

Estos sistemas de respuesta ante estímulos pueden responder a desencadenantes endógenos como: variaciones de pH, niveles de hormonas, concentración enzimática, pequeñas biomoléculas, niveles de glucosa o gradiente redox, relacionados con las características patológicas de la enfermedad. A su vez, los estímulos exógenos incluyen: temperatura, campos magnéticos, ultrasonidos, estímulos luminosos y radiación externa³. En la *Figura 14* se esquematizan³ todos los estímulos mencionados.

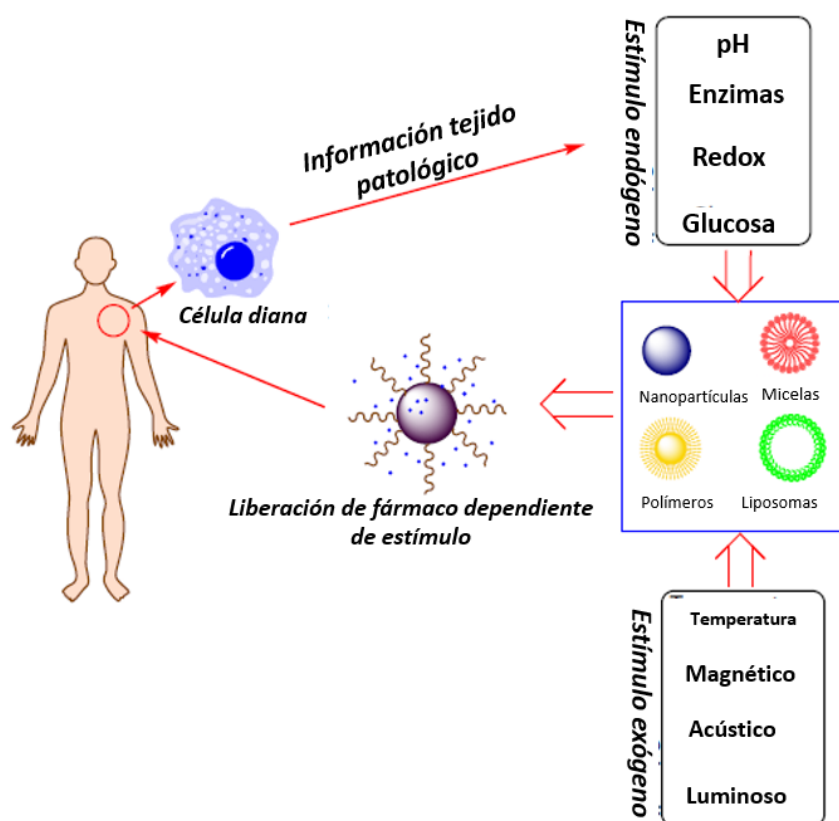


Figura 14: Esquema de los diferentes tipos de estímulos exógenos y endógenos que condicionan la liberación modulada de los fármacos. Esquema modificado de Rezaie et al, 2018³.

Los estímulos que determinan esta liberación se describen a continuación:

6.2.1. pH

El pH de nuestro organismo posee un rango de variabilidad a través de los diferentes órganos pudiendo cambiar de un valor de 2 en el estómago hasta alcanzar un valor de 5-8 en intestino. Dada esta variabilidad, cuando el transportador alcanza un determinado ambiente, ácidos y bases adecuan su estado de ionización al contactar con él y generan un cambio de conformación que permite la liberación del fármaco¹⁷. Este método es uno de los mecanismos de liberación más utilizados en la práctica clínica ya que permite detectar variaciones de pH mínimas presente en tejido inflamatorio, isquémico o incluso tumoral³.

Un ejemplo típico de este mecanismo son los transportadores de fármacos dependientes del pH para el tratamiento de tumores sólidos. El pH en sangre y tejidos sanos se mantiene en valores en torno a 7,4. Sin embargo, este disminuye a valores inferiores a 7,0 por el aumento de reacciones del tipo de la glucólisis en procesos tumorales. Aunque este sistema es probablemente el más utilizado, a menudo necesita unirse a otros dependientes de la temperatura o reacciones redox para aumentar su especificidad¹⁵.

6.2.2. TEMPERATURA

Considerando la actividad endógena del organismo, la temperatura puede variar ante alteraciones del flujo sanguíneo, aumento de la actividad metabólica o un aumento de la proliferación celular¹⁸.

Sin embargo, la estrategia más utilizada se da cuando se considera la temperatura un estímulo externo. Mediante este sistema, se mejora la liberación de fármaco al aumentar la temperatura de la zona a nivel microvascular. En general, los transportadores determinados por la temperatura se activan al alcanzar temperaturas en torno a los 40-45°. Actualmente el principal desafío es mantener la seguridad del sistema sin sacrificar la sensibilidad que permite detectar cambios mínimos de temperatura¹⁵.

Su y colaboradores crearon un sistema de transporte a partir de nanopartículas de sílice que asemejaba una forma laminar cuyo núcleo estaba compuesto por un agente sensible a la temperatura (MoS₂) y el fármaco doxorubicina (antineoplásico). Se evaluó la diferencia en la liberación del fármaco con irradiación láser y sin ella, y se concluyó que, cuando la irradiación conseguía aumentar la temperatura de la solución en la que se encontraba el nanosistema a más de 60°C, aumentaba la liberación de fármaco de un 1% a 7%¹⁸.

6.2.3. ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Este mecanismo se refiere a la reacción de oxigenación producida por las especies reactivas de oxígeno (ROS) a nivel intracelular³. Se diseñan nanopartículas que reaccionan a glutatión (GSH), sistema redox presente también en células cancerosas. La concentración normal en tejidos sanos es de GSH es de 2-20 µM mientras que en tejidos neoplásicos alcanza niveles de 2-10 mM¹⁵. De esta manera, se obtiene la liberación de un fármaco a través de la oxidación de su transportador. Este mecanismo puede utilizarse también en tejidos inflamatorios donde alcanza niveles 10-100 veces superiores a la normalidad¹⁵.

Shi y colaboradores crearon un sistema formado por nanopartículas de dióxido de titanio, con estructura mesoporosa, cargado de docetaxel (antineoplásico) como fármaco. Esta estructura posee la cualidad de generar ROS cuando se le aplican ultrasonidos. Para mantener la estructura del nanosistema hasta que alcanzara el sitio diana, el autor utilizó ciclodextrina (CD). De esta manera, la CD se adhiere a la superficie del sistema mediante un enlace sensible a especies reactivas de oxígeno que permite la liberación del fármaco al aplicar ultrasonidos¹⁸.

6.2.4. ENZIMAS

La mayor parte de procesos biológicos del organismo se llevan a cabo a través de las enzimas y se determinan por el tipo (glucosidasas, lipasas, fosfolipasas o proteasas) y la cantidad que encontremos de las mismas. Esta cualidad puede ser útil en la liberación de fármacos, de manera que una reacción catalítica de enzimas altere la estructura del transportador liberándolos así en un sitio predeterminado³. En tejidos inflamatorios y neoplásicos, aumenta el número de reacciones catalíticas, por lo que puede utilizarse este mecanismo para liberar el fármaco de manera controlada¹⁵.

El principal inconveniente de este sistema es el acúmulo de productos de degradación que provienen de la degradación de biomateriales. Como consecuencia, se puede generar una respuesta inflamatoria en el organismo. Para solventar esta reacción, puede añadirse un fármaco antiinflamatorio al transportador³.

Medina y colaboradores crearon nanosistemas formados por dendrímeros de poliamidoamina para transportar doxorrubicina (antineoplásico). Esta sería liberada a través de enzimas generadas en el citoplasma de los hepatocitos, que degradarían el enlace que une el fármaco al nanosistema permitiendo así el transporte y la posterior liberación del fármaco de manera controlada¹⁸.

6.2.5. ULTRASONIDOS

Los ultrasonidos han supuesto un método de mejora en sistemas de transporte. Se pueden diferenciar dos modelos en función de que la frecuencia de onda sea alta (0,7-16 MHz) o baja (20-100 kHz). Durante este proceso, el movimiento de las ondas desplaza las partículas generando cambios de densidad del material. Estos cambios dan lugar a variaciones de presión que permiten la liberación del fármaco³.

Chen y colaboradores produjeron un liposoma, de diámetro inferior a 300 nm, que contenía un agente fluorescente el cual evaluaba la liberación del fármaco ante su exposición a ultrasonidos. Se comprobó que el agente fluorescente se liberaba 4 veces más cuando se activa su liberación mediante ultrasonidos a 1,1 MHz durante 10 segundos¹⁸.

6.2.6. RESPUESTA MAGNÉTICA

El transporte dirigido de un fármaco utilizando las propiedades magnéticas de las partículas se produce al aumentar la temperatura del sitio de liberación aplicando campos magnéticos de alta frecuencia en las partículas del mismo³.

Rovers y colaboradores sintetizaron un implante polimérico formado por un núcleo de nanopartículas de óxido ferroso y PMMA (poli-metil metacrilato) y una cubierta a la que se incorporó ibuprofeno. Al calentar el óxido ferroso a través del campo magnético, se logró alterar la estructura de la membrana permitiendo la liberación del fármaco¹⁹.

6.2.7. LUZ

Mediante este sistema, se pretende modificar las características físico-químicas del transportador a través de cambios en la conformación y los enlaces que lo forman aplicando diferentes fuentes de luz¹⁸.

Niikura y colaboradores crearon una nanovesícula contenida en una cubierta formada por nanopartículas de oro unidas a ligandos de superficie semifluorados. Al aumentar la temperatura a 62,5°C, se consiguió aumentar el espacio presente entre las nanopartículas de tal manera que se liberaba el fármaco al exterior²⁰.

6.3. TIPOS DE NANOMATERIALES

Los nuevos sistemas de transporte de fármacos pretenden conseguir una liberación mantenida y el desarrollo de la nanotecnología ha permitido la creación de nuevas formas de dosificación. Los sistemas de transporte basados en el efecto terapéutico localizado reducen, al mismo tiempo, la toxicidad ya que el fármaco se libera de manera específica en el tejido establecido como diana³.

A continuación, se describen los principales sistemas desarrollados utilizando nanoestructuras:

6.3.1. LIPOSOMAS

Estas estructuras fueron descubiertas en 1960 por Alec D. Bangham en el Instituto Babraham (Universidad de Cambridge). Los liposomas son vesículas con forma esférica cuya estructura consiste en una o múltiples bicapas lipídicas concéntricas que encapsulan un compartimento acuoso. En la *Figura 15* se esquematiza la estructura del liposoma. Las primeras formulaciones se generaban exclusivamente a partir de lípidos naturales. Sin embargo, actualmente, pueden formarse a partir de lípidos tanto sintéticos como naturales y surfactantes. Así, los liposomas pueden generarse a partir de colesterol y fosfolípidos de manera natural o a partir de lípidos sintéticos asociados a surfactante. La incorporación de colesterol a la bicapa lipídica reduce la permeabilidad y aumenta la estabilidad de la molécula ya que inhibe la transferencia a lipoproteínas de alta y baja densidad. El colesterol también puede ser utilizado para anclar otras moléculas como polietilenglicol (PEG) o DNA al liposoma aumentando de esta manera su vida media y mejorando su eficacia como sistemas de enmascaramiento¹².

Debido a su naturaleza lipídica, la encapsulación de moléculas puede hacerse a través de la membrana lipídica para agentes lipofílicos y a través del núcleo acuoso para las sustancias hidrofílicas. Se consideran un mecanismo ideal para el transporte de fármacos ya que su morfología es muy similar a las membranas lipídicas del organismo, lo que permite la liberación de múltiples sustancias a través de un sistema de enmascaramiento muy eficaz. Este mecanismo supone una cubierta para el fármaco muy flexible, además de ser biocompatible y biodegradable. También permite disminuir la toxicidad no específica del propio fármaco, lo que puede resultar especialmente útil a la hora de liberar fármacos como los antineoplásicos, con una elevada toxicidad²¹.

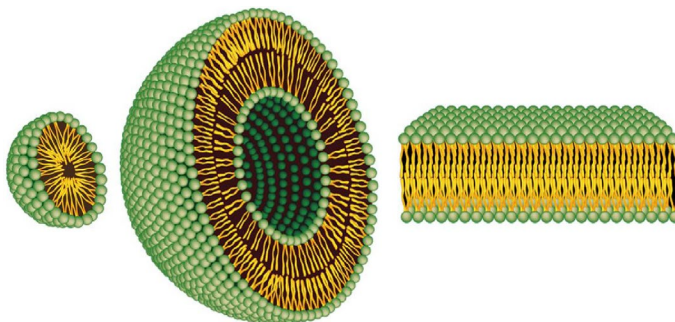


Figura 15: Representación de la estructura del liposoma y la bicapa lipídica. Imagen obtenida de G. Bozzuto et al, 2015¹².

El tamaño del liposoma es clave en el mecanismo de liberación del fármaco, precisándose un tamaño comprendido entre 50 y 100 nm de tal manera que el liposoma consiga atravesar los tejidos tumorales y unirse al sitio diana. Se ha comprobado que liposomas de un tamaño menor de 100 nm interaccionan menos con proteínas plasmáticas y consiguen evadir el sistema retículo-endotelial¹².

Una vez que alcanza el sitio diana, la liberación del fármaco depende de: la naturaleza lipídica de la bicapa, el tamaño de la molécula de fármaco y su interacción con la membrana lipídica. Los liposomas pueden adherirse a la membrana celular donde la bicapa lipídica del liposoma es degradada por enzimas como las lipasas o por fuerzas mecánicas. De esta forma, se libera el fármaco al espacio extracelular donde se difunde a la membrana celular y al citoplasma. Si el fármaco es hidrofílico, este proceso no puede llevarse a cabo de esta forma. En este caso, la liberación del fármaco debe ser directa al citoplasma y esto ocurre cuando se fusiona la membrana liposomal con la membrana plasmática. Una tercera forma de liberación, y la más utilizada, es a través de endocitosis mediada por el receptor. En este proceso se activan proteínas específicas del receptor (hidrolasas) resistentes al pH ácido del ambiente que procesan los lisosomas para su endocitosis¹².

El primer fármaco aprobado por la FDA con este sistema de liberación fue *Doxil* (100 nm), en 1995, utilizado como quimioterápico en el Sarcoma de Kaposi refractario en pacientes VIH. A día de hoy también se emplea en cáncer de ovario refractario. La mayor parte de formulaciones han sido aprobadas para administración endovenosa¹².

Posteriormente, en el año 2014, se aprueba el uso de liposomas en vacunas para la hepatitis A y el virus Influenza. En este caso, la administración es intramuscular y se ha demostrado una potenciación de la respuesta inmune celular y humoral al incorporar proteínas de membrana o antígenos víricos en los lisosomas. Se ha probado la administración oral de estos productos siendo ineficaz debido a la degradación del fármaco por las sales biliares¹².

Actualmente se han aprobado para su uso virosomas (*Epaxal* e *Inflexal V*), liposomas PEGlicados (*Doxil* y *Lipodox*), preparaciones de liposomas para quimioterapia antileishmaniasis y liposomas sensibles a variaciones de temperatura (*ThermoDox*). Sin embargo, existen ensayos clínicos con gran diversidad de fármacos transportados¹².

6.3.2. DENDRÍMEROS

Los dendrímeros son macromoléculas sintéticas, ramificadas y de estructura esférica. La distribución del patrón de ramificación es muy regular, de manera que permite el uso de múltiples grupos funcionales a los que se pueden incorporar moléculas como fármacos²¹. La mayor parte de dendrímeros está formada por una estructura globular de un tamaño inferior a 10 nm. Este tamaño le permite mimetizarse con proteínas y otras biomoléculas de tamaño y forma similar⁸.

Podemos diferenciar en su interior cavidades hidrofílicas e hidrofóbicas idóneas para la encapsulación de fármaco. Es así como se generan las micelas poliméricas. Las moléculas del fármaco estarían confinadas en un núcleo interno hidrofóbico mientras que en el exterior se distingue una cubierta hidrofílica soluble en medio

acuoso formada por ramificaciones con alta actividad funcional que permite interactuar con el ambiente y determinar las características macroscópicas del dendrímero²¹. En 1983 se desarrolla una nueva clase de dendrímeros formados a partir de una mezcla de aminas y amidas conocida como poliamidoamina (PAMAM)²². En la *Figura 16* se esquematiza la estructura del dendrímero PMAM:

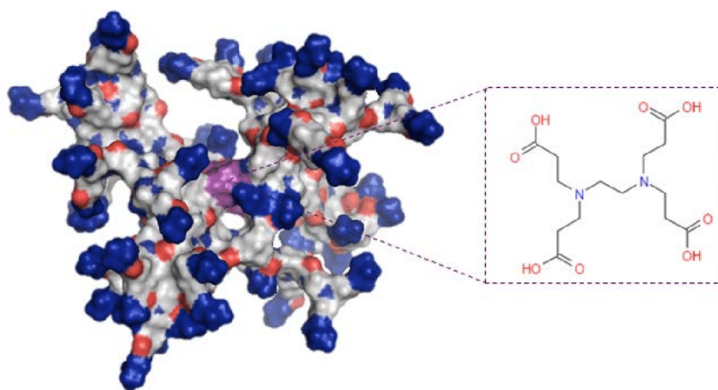


Figura 16: Estructura en 3D de un dendrímero PAMAM. Las regiones color oscuro son aminas, las regiones rojas son oxígenos de grupos amida y la región púrpura es el núcleo de etilendiamina, unido a las cuatro ramas principales del dendrímero²⁴.

Los dendrímeros son un tipo de molécula caracterizada por tener una alta densidad y un pequeño volumen²². Sus principales ventajas son una mayor estabilidad molecular que proporciona el transporte del fármaco en el núcleo interno del dendrímero, y una mejora de la solubilidad de muchos fármacos²¹.

Se han logrado utilizar estos sistemas para transportar agentes terapéuticos a tejidos diana inflamatorios o tumorales²³. Se han desarrollado sistemas de liberación a través de dendrímeros con administración oral, tópica, ocular y transdérmica²¹. Los primeros ensayos sobre fármacos antitumorales basados en este sistema se realizaban utilizando encapsulación de moléculas con enlaces no covalentes. La estructura de la micela se mantiene a cualquier concentración porque los segmentos hidrófobos están unidos por enlaces covalentes. Sin embargo, presentaba dificultades para la liberación del fármaco una vez alcanzaba el sitio diana. Para solventarlo, se incorporaron enlaces degradables entre el fármaco y el dendrímero que permitieran una mejor liberación del fármaco²¹. En las formas iniciales se añadían moléculas fáciles de visualizar como rosa bengala, piridina y péptidos. Mas recientemente se han encapsulado fármacos como: 5-fluoracilo, diclofenaco, paclitaxel y docetaxel²³.

Actualmente se está desarrollando un sistema de inmunización para el tratamiento del VIH, ya que la combinación de fármacos utilizada a día de hoy en su tratamiento no ha logrado la erradicación completa del virus²². La inmunización ha probado ser un método con gran potencial coste-efectivo de control de enfermedades infecciosas. Estas estructuras suponen un transportador ideal ya que se adapta al pequeño tamaño de los antígenos y permite la incorporación de múltiples moléculas antigénicas al mismo tiempo. A su vez, la probabilidad de desarrollar reacciones adversas inmunes o inflamatorias son menores²². En este sentido, se ha incorporado un antígeno

conocido como péptido antigénico mayor (MAP) observándose que su presencia aumentaba la producción de anticuerpos contra el HIV-1 de manera específica y mantenida en modelos animales²¹.

6.3.3. NANOGELES

Los nanogeles son hidrogeles de dimensiones nanométricas formados por polímeros reticulados cuya estructura tridimensional permite la expansión en un disolvente y la consecuente liberación de un fármaco mediado por condiciones ambientales externas como el pH o la temperatura. Actualmente existen líneas de investigación para la administración y liberación controlada de fármacos, análogos de nucleósidos, péptidos, proteínas, genes y vacunas²⁵.

Al tratarse de estructuras hidrofílicas, la principal desventaja de los nanogeles es la falta de dominios hidrofóbicos, lo que hace que no sean muy eficientes en la solubilización de fármacos hidrofóbicos no ionizables. Los nanogeles son más eficaces en la solubilización de fármacos hidrofílicos e ionizables o cuando el fármaco se encuentra disperso en otro sistema. Además, estos sistemas generan productos de degradación que pueden ser tóxicos para el organismo²⁵. El mecanismo de liberación a través de nanogeles se esquematiza en la *Figura 18*.²¹

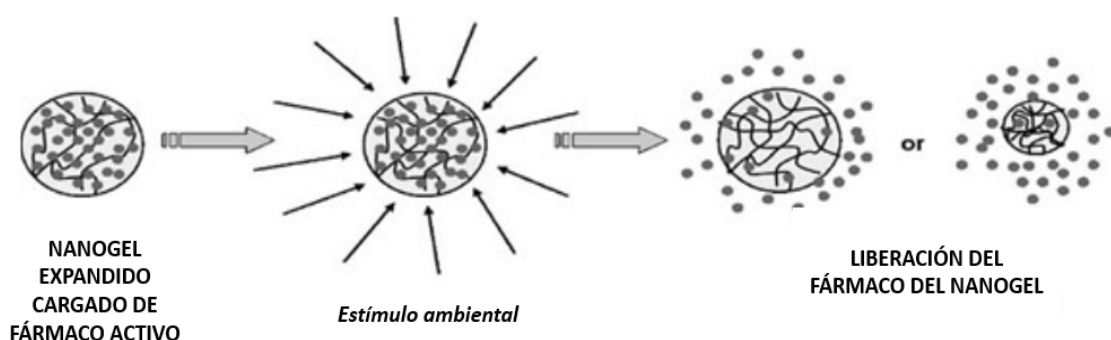


Figura 18: Modelo de liberación de fármacos a través de nanogeles con respuesta a estímulos. Imagen adaptada de Kesrevani et al, 2002.

Los nanogeles pueden ser clasificados en función de su actividad de respuesta, diferenciando dos tipos:

- 6.3.3.1. **Nanogeles sin respuesta a estímulos:** su mecanismo consiste en expandirse como resultado de la absorción de agua²⁶.
- 6.3.3.2. **Nanogeles con respuesta a estímulos:** la expansión del gel depende de: la exposición a cambios ambientales como el pH, los campos magnéticos o las fuerzas iónicas. Los nanogeles con multirrespuesta son aquellos que pueden responder a varios estímulos al mismo tiempo²⁶.

Las dimensiones nanométricas de estas estructuras permiten el acceso a capilares y zonas del organismo de difícil acceso mediante otras vías. Por este motivo, actualmente existen ensayos en los que se utilizan nanogeles en diferentes patologías. Las principales vías de investigación están enfocadas hacia el campo de la oncología, ya que se precisa una liberación del fármaco a niveles muy específicos que no generen toxicidad, pero alcancen la dosis terapéutica. Existen también líneas de investigación dentro del campo de las enfermedades autoinmunes en las que se permite la acumulación de altas dosis de fármaco activo en circulación sistémica. Además, tienen gran especificidad para unirse con células autoinmunes²⁷. Otro campo donde se han desarrollado líneas de investigación es la oftalmología, en el que se ha creado un sistema que encapsula pilocarpina con el fin de que alcance el sitio de acción diana y la liberación se mantenga por un tiempo adecuado²⁸. En la producción de nuevos antidiabéticos, los nanogeles también han supuesto un cambio. Cada nanopartícula del gel contiene nanoesferas de dextrano unido a insulina y una enzima capaz de transformar la glucosa a ácido glucónico. Cuando los niveles de glucosa aumentan en la sangre, esta es capaz de difundir a través del nanogel y activar la transformación a ácido glucónico. Todo este proceso genera un ambiente ácido que desencadena la liberación de insulina²⁶.

6.3.4. NANOEMULSIONES

Las nanoemulsiones son sistemas heterogéneos donde la emulsión está formada por gotas del orden de 100 nm (24). Una nanoemulsion típica consta de una fase oleosa, una fase acuosa y un emulsificador. La incorporación de este último es clave para disminuir la tensión superficial por unidad de área entre la fase oleosa y la acuosa, de manera que aumenta la estabilidad de la molécula. Normalmente se utilizan surfactantes, aunque también pueden usarse proteínas o lípidos²⁹.

Se trata de un sistema termodinámicamente estable y translúcido que permite conservar la estabilidad de las moléculas farmacológicas mejorando su solubilidad. Las principales ventajas que presenta son: se trata de un sistema de un tamaño muy reducido; con una estabilidad excepcional; apariencia transparente; y una plasticidad y elasticidad modificable²¹. Estas propiedades permiten su uso en la industria alimentaria, cosmética y farmacológica (24). En la *Figura 19* se esquematizan las propiedades y aplicaciones de las nanoemulsiones.

Las nanoemulsiones se han creado en preparaciones tópicas, oculares, intravenosas, intranasales y orales. En las primeras se observa una mayor solubilidad de los fármacos lipofílicos en la fase oleosa mientras que la fase acuosa proporciona un ambiente más adecuado y menos tóxico para la piel. Fármacos como la talidomida (inmunomodulador), el clorambucilo (antineoplásico) y la carbamazepina (anticonvulsionante) han sido utilizados a través de nanoemulsiones con éxito. Estas últimas también se han usado para el desarrollo de técnicas ecográficas³⁰.

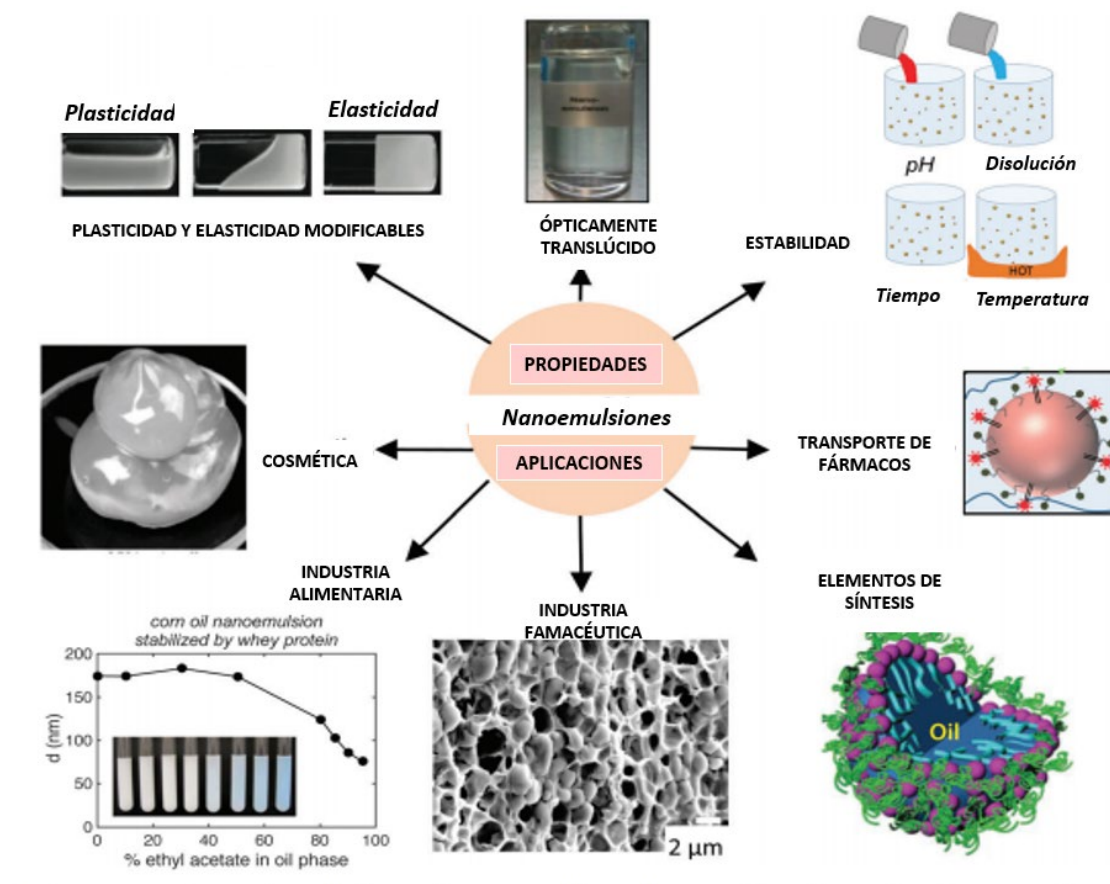


Figura 19: En la figura se distinguen las propiedades más relevantes de las nanoemulsiones destacando su: plasticidad y elasticidad modificable; estabilidad; y transparencia. Además, se describen las principales aplicaciones como el transporte de fármacos, la industria cosmética, alimentaria y farmacéutica, así como la creación de elementos de síntesis. Imagen adaptada de Gupta et al, 2016³⁰.

6.3.5. NANOTUBOS DE CARBONO

Los nanotubos de carbono son sistemas cuya estructura cilíndrica de diámetro de dimensiones nanométricas permite un plegamiento que forme nanotubos de diferente geometría y tamaño. Su estructura está formada por una lámina de grafeno ensamblada en un tubo de magnitud nanométrica³¹. En la *Figura 20* se ilustra la estructura de un nanotubo.

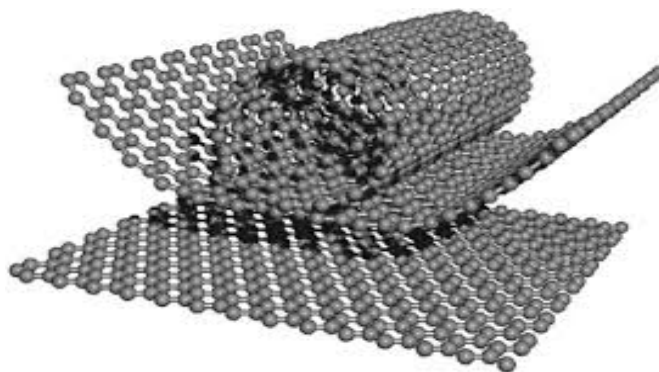


Figura 20: Estructura de un nanotubo ensamblado en la que se aprecia el plegamiento de las láminas de grafito con forma cilíndrica. Imagen obtenida de M. Berger, 2009³⁵.

Se trata de un sistema ideal para el transporte de fármacos dada su alta penetrancia al interior celular, asociado al mantenimiento de la estructura y capacidades metabólicas del fármaco²¹. Además, posee propiedades mecánicas como una gran elasticidad y resistencia a la tracción que le permite acceder a numerosas localizaciones preservando su estructura³¹. El nanotubo, conjugado con el fármaco, es introducido en el organismo por las vías convencionales (oral, parenteral) o directamente en el sitio diana (como por ejemplo en ganglios linfáticos) de manera que la célula lo capta con el fármaco y libera el contenido en su interior²¹.

En el campo de la oncología, cabe destacar que la unión de anticuerpos de p-glicoproteína al nanotubo para dirigir el sistema que transporta antineoplásicos como la doxorrubicina, presenta una menor toxicidad y permite utilizar rangos terapéuticos más adecuados³². Además, en comparación con la Doxorrubicina (antineoplásico) o 5-Fluoracilo (antineoplásico)³⁸, esta asociación ha presentado una mayor citotoxicidad contra las células leucémicas³². Los principales trabajos se han llevado a cabo en: el tratamiento del sarcoma de Ewing; la leucemia; y los tumores de pulmón, testículo, estómago, páncreas y cerebral²¹.

6.3.6. NANOPARTÍCULAS DE ORO

Las nanopartículas de oro son partículas biológicamente inertes y ofrecen propiedades muy beneficiosas para la liberación de fármacos durante periodos de tiempo prologados. Permiten el diseño de estructuras con un tamaño y forma específica que, al mismo tiempo, aportan una gran estabilidad, similar a la de las formas coloidales³². Además, gracias a sus dimensiones nanométricas, presentan un área de superficie elevada que les permite ser vectores muy adecuados para la

liberación controlada de fármacos¹⁹. En la *Figura 21* se ilustra la estructura y tamaño de las nanopartículas de oro.

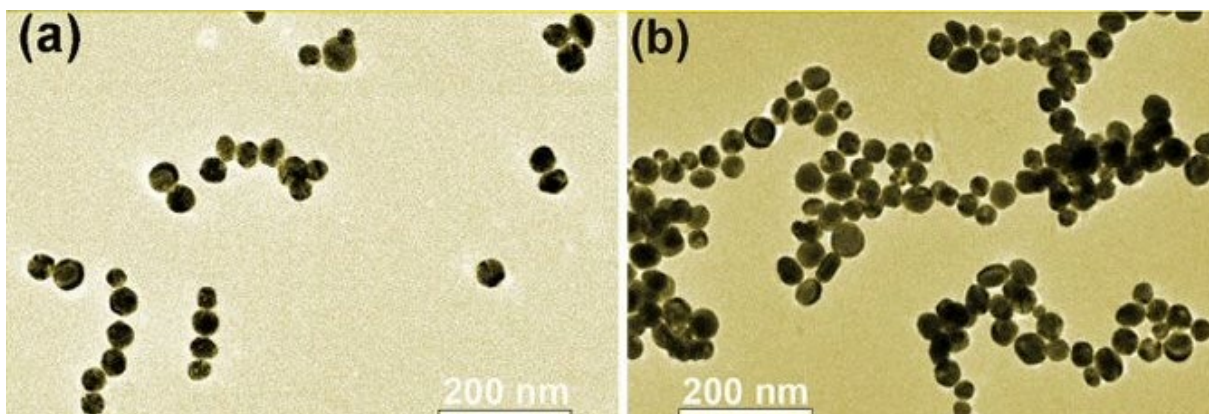


Figura 21: Autoensamblaje de nanopartículas de oro. Imagen adaptada de Singh et al, 2016³¹.

El reducido tamaño de estas partículas le permite difundirse a través de los capilares por la circulación sistémica hasta alcanzar el tejido diana y penetrar en su interior antes de ser reconocidos por el sistema inmune³².

Actualmente el campo que más ha desarrollado el uso de estos sistemas es la oncología en el transporte de antineoplásicos. Se ha demostrado que nanopartículas del tamaño de 2 nm de oro pueden desarrollar un efecto fototérmico al conjugarse con la ciclodextrina y el adamantano, lo que permitiría destruir células tumorales. Estos sistemas se han probado en ensayos para el tratamiento del cáncer colorrectal³³. Además, la vida media de estas partículas determina que las primeras 48 horas de liberación del fármaco se produzca de manera lenta. Esto permite la medición de la concentración del fármaco durante este tiempo a través de sistemas de marcaje biomédico lo que supone un gran avance tanto para el diagnóstico como el tratamiento en el campo oncológico¹⁹.

Otra aplicación destacable de las nanopartículas de oro es la fototermia. La capacidad de absorción de energía luminosa de las nanopartículas de oro es un millón de veces mayor que la de otros pigmentos inorgánicos. Una vez que se obtiene el estado de excitación con energía luminosa, las nanopartículas de oro son capaces de generar calor a través de sus propiedades no radioactivas. Estas características son utilizadas para la erradicación de tumores de manera controlada. Este tratamiento se conoce como terapia fototérmica, de manera que una vez que las nanopartículas de oro se introducen en el interior de las células tumorales, se aplica energía luminosa para que éstas generen la cantidad suficiente de energía térmica para inducir daño celular en las células tumorales a través de procesos como la hipertermia, coagulación o la evaporación. Huang y colaboradores han demostrado que la asociación de nanopartículas de oro con anticuerpo anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) es capaz de destruir las células tumorales EGFR positivas tras aplicar energía luminosa. Esta terapia podría utilizarse en el tratamiento del cáncer de mama y el tratamiento de otros cánceres³¹.

6.3.7. NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

A través de los implantes magnéticos se ha podido dirigir el transporte de fármacos de manera controlada a través de vasos sanguíneos. Los principales materiales utilizados para la fabricación de estas nanopartículas son metales y óxidos metálicos, de manera que se genera un núcleo de óxido ferroso con una cubierta de materiales orgánico como ácidos grasos, polisacáridos o polímeros que aportan estabilidad al sistema ³⁴.

Una vía de administración muy utilizada en el tratamiento de gran cantidad de patologías del sistema nervioso central (principalmente tumores) es la vía intratecal, a través de la cual se infunde el fármaco directamente al canal medular. Este método reduce la toxicidad sistémica del fármaco evitando la barrera hematoencefálica pero, en determinadas localizaciones, el depósito de fármaco es insuficiente. Para solventar este problema, en un modelo *in vitro* se colocaron implantes de hierro en el espacio subaracnoideo previamente a la administración de las nanopartículas magnéticas. La estructura de este nanosistema se esquematiza en la *Figura 22*. Los resultados indicaron que este método puede mejorar la especificidad en el transporte del fármaco³⁴.

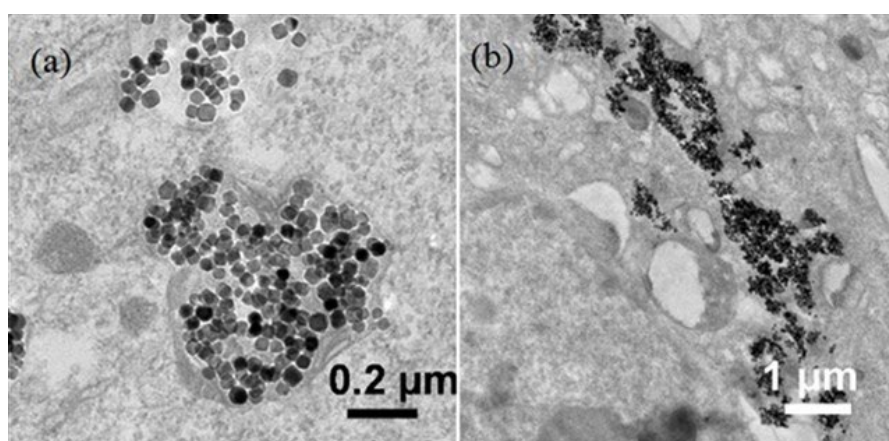


Figura 22: Estructura y tamaños de nanopartículas magnéticas. Imagen obtenida de Sheng et al. 2017³⁹.

Otra aplicación de este método es el tratamiento del cáncer de pulmón. Aerosoles asociados a nanopartículas magnéticas pueden utilizarse a través de la vía inhalatoria para alcanzar una mayor concentración de fármaco en el pulmón. Previamente se introducirían implantes férricos a través de la vascularización pulmonar para que la administración del fármaco asociado a las nanopartículas magnéticas permita un transporte más eficaz³⁴.

Una última aplicación de este sistema en el tratamiento antineoplásico es la hipertermia. Esta terapia consiste en exponer el tejido cancerígeno a temperaturas ligeramente elevadas mediante la radiofrecuencia en el campo magnético, aumentando así su susceptibilidad a la quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, la principal desventaja de este método es la dificultad que presenta para alcanzar temperaturas suficientes sin dañar los tejidos sanos adyacentes³⁷.

7. CONCLUSIÓN

Tras las últimas décadas de avances en el ámbito de la nanotecnología, se espera que esta disciplina marque una diferencia significativa en la producción de fármacos durante los próximos años. El principal objetivo es reducir la toxicidad que genera el fármaco a los tejidos adyacentes al sitio diana a través de un transporte dirigido. Así, aumentaría la eficacia de la acción terapéutica preservando la integridad de las células sanas.

El descubrimiento de los liposomas ha supuesto una mejora significativa en el desarrollo de nuevas formulaciones de fármacos ya existentes incrementando su efecto terapéutico. Los dendrímeros se utilizan en gran cantidad de aplicaciones médicas. Su estabilidad molecular y mayor solubilidad le han permitido realizar grandes progresos en nuevas terapias antineoplásicas. Los acuasomas suponen un sistema de transporte seguro para un gran número de fármacos que, además, permiten la adhesión de moléculas sensibles a cambios conformacionales que mejoran la actividad biológica del sistema. Tanto los nanogeles como las nanoemulsiones han ampliado de la naturaleza de las moléculas que se pueden transportar tanto en fármacos como la industria alimentaria o cosmética. El plegamiento de los nanotubos de carbono permite generar diferentes conformaciones que optimizan el transporte del fármaco. Por último, tanto las nanopartículas de oro como las magnéticas han mejorado la difusión de los nanosistemas a través de la circulación sistémica alcanzando su sitio diana de una manera muy selectiva.

De esta manera se concluye que, para alcanzar un conocimiento certero sobre como transportar un fármaco a su sitio diana, se requiere conocer de manera exhaustiva la distribución del sistema administrado al organismo y modificarla para establecer una liberación controlada que logre disminuir su toxicidad en tejidos sanos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Rosen H, Abribat T. The rise and rise of drug delivery. *Nature reviews drug discovery*. 2005;4(5):381–385.
2. Bader Rebecca A. Fundamentals of drug delivery. *Engineering polymer systems for improved drug delivery*. 2014; First edition;Part I.
3. Reza Rezaie H, Esnaashary M, Aref Arjmand A and Öchsner A. A Review of Biomaterials and Their Applications in Drug Delivery. *Springer briefs in applied sciences and technology*. 2018; 1-65.
4. J. Flórez, J. A. Armijo and A. Mediavilla. Farmacología humana. 6ª edición.
5. K. J. Filipski, M. V. Varma and A. F. El-Kattan. Intestinal targeting of drugs: Rational design approaches and challenges. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2013;13: 776-802.
6. C. Taraka Ramarao, P. Vineeth, P. Bhanuchandar, M. Madhuri, P. Jayaram, M. Padma Jyothi, T. Bharat Kumar and S. Yugandhar. *Drug delivery systems and biopharmaceutical consideration of drug products designs*. 2016,3(3), 146-154.
7. Maeda, H. Polymeric drugs for efficient tumor-targeted drug delivery based on EPR-effect. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2010; 71(3): 409-419.
8. Vía parenteral. *Farreras Rozman. Medicina Interna*, 18º edición.
9. Yun YH, Lee BK, Park K and Lafayette W. Control drug delivery: Historical perspective for the next generation. *Purdue University. Departments of Biomedical Engineering and Pharmaceutics*. 2016;2–7.
10. Park K. Controlled drug delivery systems: Past forward and future back. *Journal of Control Release*. 2014;190:3–8.
11. Patra JK, Das G, Fraceto LF, Campos EVR, Rodriguez-Torres MDP y Acosta-Torres LS. Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects. *Journal of Nanobiotechnology*. 2018; 16-71.
12. Bozzuto G and Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. *International Journal of Nanomedicine*. 2015;10:975–99.
13. H. Boulaiz, P.J. Alvarez and A. Ramirez. Nanomedicine: Application areas and development prospects. *International Journal of molecular science*. 2011; 12: 3303-3321.
14. Weiwei Gao and Liangfang Zhang. Coating nanoparticles with cell membranes for targeted drug delivery. *Journal of Drug Targeting*. 2015. 23:7-8, 619-626.
15. Yokoyama M. Drug targeting with nano-sized carrier systems. *Journal of artificial organs*. 2005; 8(2):77–84.
16. Dong Liu, Fang Yang, Fei Xiong, and Ning Gupre. The smart drug delivery system and its clinical potential. *Theranostics*. 2016; 6(9): 1306-1323.
17. Schmaljohann D. Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2018; 58:1655–1670.
18. Kamaly N, Yameen B, Wu J, Farokhzad OC. Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release. *Chemical reviews*. 2016; 116:2602–2663.
19. Rovers SA, Hoogenboom R, Kemmere MF and Keurentjes JTF. Repetitive on-demand drug release by magnetic heating of iron oxide containing polymeric implants. 2012; 8:1623–1627.

20. Niikura K, Iyo N, Matsuo Y, Mitomo H and Ijro K. Gold nanoparticle vesicles as a drug delivery carrier enabling rapid drug release upon light irradiation. *Applied material interfaces*. 2013; 5:3900–3907.
21. R.K. Kesrevani y A.K. Sharma. Nanoarchitected biomaterials: Present status and future prospects in drug delivery. Vol. 17, *International Journal of Modern Physics A*. Elsevier. 2002; 3099-3106.
22. Godínez LA, Rodríguez FJ, Rodríguez A, Larrea GZ De, Manríquez J and Bustos E. Applications of dendrimers in drug delivery agents, diagnosis, therapy, and detection. *Journal of Nanomaterials*. 2014; 1-20.
23. Hawker, C.J. and Frechet, J.M.J. Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules. *Journal of American chemical society*. 1990; 112: 7638–7647.
24. Muñoz Fernández A. Nanotecnología y células dendríticas en el desarrollo de una vacuna terapéutica frente al VIH. *CYTED*. 2017; 89-103.
25. Escalona Rayo O, Quintanar Guerrero D. Polymeric nanogels: a new alternative for drug delivery. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*. 2014; 45: 1870-1950.
26. Sultana F, Manirujjaman, Imran-UI-Haque, Arafat M and Sharmin S. An overview of nanogel drug delivery system. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*. 2013;38:95–105.
27. Abd El-Rehim HA, Swilem AE, Klingner A, Hegazy SA and Hamed AA. Developing the potential ophthalmic applications of pilocarpine entrapped into polyvinylpyrrolidone poly (acrylic acid) nanogel dispersions prepared by γ radiation. *Biomacromolecules*. 2013. Mar 11;14 (3):688-98.
28. Gupta A, Burak E, Hattona A and Patrick S. Doyle. Nanoemulsions: formation, properties and applications. *Royal society of chemistry*. 2016; 12: 2826-2841.
29. Mason TG, Wilking J, Meleson K, Chang C and Graves S. *Journal of physical chemistry*. 2006; 18.
30. Sanginario A, Miccoli B and Demarchi D. Carbon Nanotubes as an Effective Opportunity for Cancer Diagnosis and Treatment. *Biosensors*. 2017; 15:7(1).
31. Singh N and Abraham J. Gold nanoparticles: Their properties and role as therapeutic anticancer agents. *Nanoarchitectonics for smart delivery and drug targeting*. 2016; 23: 647-660.
32. Maeda H, Fang, J, Inutsuka, T and Kitamoto, Y. Vascular permeability enhancement in solid tumor: various factors, mechanisms involved and its implications. *International immunopharmacology*. 2003; 3: 319–328.
33. Wu, Y.N, Chen D.H, Shi X.Y, Lian C.C, Wang T.Y and Yeh C.S. Cancer-cell-specific cytotoxicity of non-oxidized iron elements in iron core-gold shell NPs. *Nanomedicine*. 2011; 7:420–427.
34. Tietze R., Zaloga J., Unterweger H., Lyer S., Friedrich R. P., Janko, C., and Alexiou, C. (2015). Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015; 468(3), 463–470.
35. Berger M., Bharati V., Yamagar M., Garse H. and Vij M. Carbon nanotubes and its applications: a review. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research*. 2009; 2(4), 17-27.
36. Dobrovolskaia M. and McNeil S. Immunological properties of engineered nanomaterials. *Nature nanotechnology*. 2007; 2(8), -11.

37. Sato I., Umemura M., Mitsudo K., and Fukumura H. Simultaneous hyperthermia chemotherapy with controlled drug delivery using single-drug nanoparticles. *Scientific reports*. 2016; 22(6), 1-11.
38. González-Lavado E., Valdivia L., García Castaño A., González F., Pesquera C., Valiente R and Fanarraga M. Multi-walled carbon nanotubes complement the anti-tumoral effect of 5-Fluoracil. *Oncotarget*. 2019; 10(21), 2022-2029.
39. Sheng Y. Elongated Nanoparticle Aggregates in Cancer Cells for Mechanical Destruction with Low Frequency Rotating Magnetic Field. *Theranostics*. 2017; 7,1735-1748.

9. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a la Universidad de Cantabria la oportunidad de introducirme en el ámbito científico, así como de proporcionarme los medios necesarios para desarrollar una revisión bibliográfica con el apoyo y asesoramiento de profesionales del ámbito.

Además, es reseñable el agradecimiento a mi tutora, la Dra. Mónica López Fanarraga, por proponer un tema que permite al estudiante de medicina renovar los conocimientos básicos de la biología molecular, así como de actualizarse en el desarrollo de las terapias actuales.

Finalmente me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a mi co-tutora, Nerea Iturrioz Rodríguez, que me ha acompañado a lo largo de este curso en el desarrollo del trabajo mostrando siempre predisposición a ayudarme en todo lo posible. Me ha proporcionado conocimiento y orientación de este ámbito, desconocido para mí, siempre con gran comprensión y palabras de ánimo.

